

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année)  
 05 juillet 2001 (05.07.01)

Demande internationale no  
 PCT/FR00/02482

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
 1135L/PV

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
 08 septembre 2000 (08.09.00)

Date de priorité (jour/mois/année)  
 08 septembre 1999 (08.09.99)

Déposant

CECCHI, Roberto etc

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

02 avril 2001 (02.04.01)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

H. Zhou

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>1135L/PV</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 02482</b>	Date du dépôt international(jour/mois/année) <b>08/09/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>08/09/1999</b>
Déposant  <b>SANOFI-SYNTHELABO</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).

3. ☐ **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**HETEROARYLOXYPROPANOLAMINES COMME AGONISTES DU RECEPTEUR BETA3-ADRENERGIQUE**

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

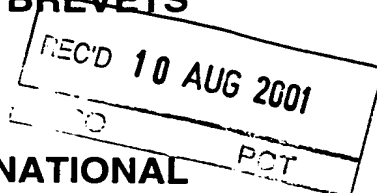
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)





15 T

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1135L/PV	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02482	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08/09/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 08/09/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D401/04		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
  - I ☒ Base du rapport
  - II ☐ Priorité
  - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
  - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
  - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
  - VI ☐ Certains documents cités
  - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
  - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 02/04/2001	Date d'achèvement du présent rapport 09.08.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé De Jong, B N° de téléphone +31 70 340 2833 

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02482

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-14                      version initiale

### Revendications, N°:

1-13                      version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :
- ☐ des revendications,    n°s :
- ☐ des dessins,            feuilles :

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02482

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-13
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-13
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-13
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: DE 35 24 955 A (SANDOZ AG) 30 janvier 1986 (1986-01-30) & BE 902 897 A 15 janvier 1986 (1986-01-15) cité dans la demande
- D2: EP-A-0 095 454 (GEROT PHARMAZEUTIKA) 30 novembre 1983 (1983-11-30)
- D3: US-A-5 627 196 (HIBSCHMAN DAVID J ET AL) 6 mai 1997 (1997-05-06)
- D4: M HORI ET AL: 'A soluble polymer approach to the fishing out principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols' JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 63, no. 3, 6 février 1998 (1998-02-06), pages 889-894-894, XP002110346 ISSN: 0022-3263 cité dans la demande

Les composés de formule (I) de la présente demande sont nouveaux par rapport aux documents D1-D4.

Les composés de formule (I) de la présente demande montrent une activité agoniste vis-à-vis du récepteur  $\beta_3$ . En l'absence de documents qui suggèrent ladite propriété pour les composés de formule (I), ces composés, leur utilisation et leur préparation sont considérés comme inventifs.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

101070453  
**Translation**

PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

**RECEIVED**

JUN 20 2002

TECHNICAL CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference 1135L/PV	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02482	International filing date (day/month/year) 08 September 2000 (08.09.00)	Priority date (day/month/year) 08 September 1999 (08.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/04		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 April 2001 (02.04.01)	Date of completion of this report 09 August 2001 (09.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02482

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-14, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-13, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/02482

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

The following documents are referred to:

- D1: DE-A-35 24 955 (SANDOZ AG), 30 January 1986 (1986-01-30), & BE-A-902 897, 15 January 1986 (1986-01-15), cited in the application;
- D2: EP-A-0 095 454 (GEROT PHARMAZEUTIKA), 30 November 1983 (1983-11-30);
- D3: US-A-5 627 196 (HIBSCHMAN DAVID J. ET AL.), 6 May 1997 (1997-05-06);
- D4: M. HORI ET AL.: "A soluble polymer approach to the fishing out principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, Vol. 63, N° 3, 6 February 1998 (1998-02-06), pages 889-894, XP002110346, ISSN: 0022-3263, cited in the application.

The compounds of formula (I) of the present application are novel in relation to documents D1-D4.

The compounds of formula (I) of the present application display  $\beta_3$ -receptor agonistic activity. In the absence of any document suggesting that compounds of formula (I) possess that property, these compounds, their use and their

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 00/02482

production method are considered to involve an inventive step.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 mars 2001 (15.03.2001)

PCT

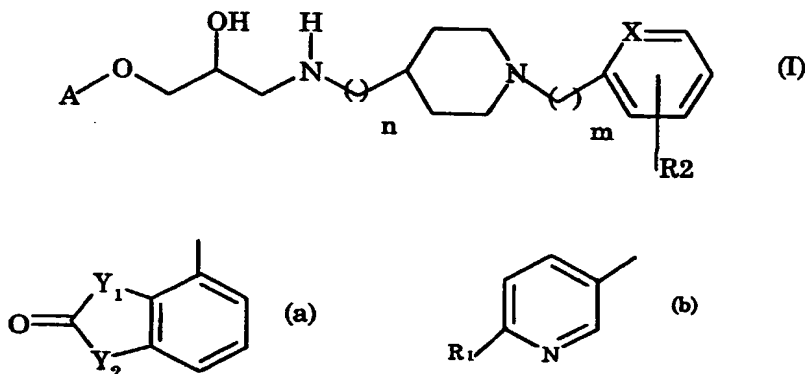
(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/17989 A2

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 401/04
- (21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/02482
- (22) Date de dépôt international:  
8 septembre 2000 (08.09.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité:  
99/11204 8 septembre 1999 (08.09.1999) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): CECCHI,  
Roberto [IT/IT]; Piazza P. Gobetti, 1 D, I-26900 Lodi (IT).  
OLIVA, Ambrogio [IT/IT]; Via Visconti 27, I-21047 Sar-  
rono (IT).
- (74) Mandataire: VARADY, Peter; Sanofi-Synthelabo, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: HETEROARYLOXY PROPANOLAMINES, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: HETEROARYLOXY PROPANOLAMINES, PROCÉDE POUR LEUR PRÉPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I) wherein: X is N or CH; A represents a group of formula (a) or (b); R<sub>1</sub> represents hydrogen, or a -NH<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, -NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alk group; R<sub>2</sub> represents hydrogen, a halogen, a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxyl, -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, -CN, -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk group; m and n represent each 0, 1 or 2; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> represent each hydrogen or a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk group; Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub> represent each NH or O; and their salts or solvates. The invention also concerns a method for preparing said compounds and pharmaceutical compositions containing them.

(57) Abrégé: Composés de formule (I): où X est N ou CH; A représente un groupe de formule (a) ou (b) R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, ou un groupe NH<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk; R<sub>2</sub> ? représente l'hydrogène un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoyle, COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, -CN, -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk; m et n représentent chacun 0, 1 ou 2; R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun l'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk; Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent chacun NH ou O; et leurs sels ou solvates, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.



(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**Publiée:**

— *Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.*

**Hétéroaryloxypropanolamines, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant**

La présente invention concerne de nouvelles propanolamines, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur préparation et des intermédiaires dans ce procédé.

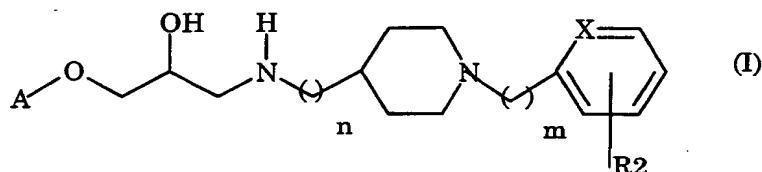
Ces nouveaux composés ont montré une activité agoniste vis-à-vis du récepteur  $\beta_3$  et peuvent donc être utilisés dans le traitement des pathologies qui bénéficient de l'activation de ce récepteur.

BE 902897 décrit des aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine, ces composés ayant une activité  $\beta_1$ -bloquante et  $\alpha$ -bloquante.

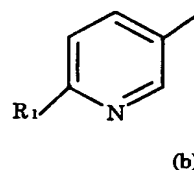
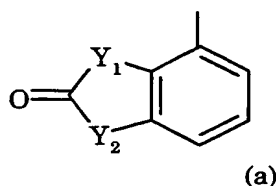
J. Org. Chem., 1988, 63:889:894 décrit d'autres aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine.

Il a été maintenant trouvé que des hétéroaryloxypropanolamines portant un radical pipéridin-4-yle ou pipéridin-4-ylalkylène sur l'amine possèdent une activité agoniste vis-à-vis des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques.

Ainsi la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des propanolamines de formule (I)



où X est N ou CH ;  
A représente un groupe de formule (a) ou (b)



$R_1$  représente un atome d'hydrogène, ou un groupe  $-NH_2$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-NR_3CO(C_1-C_4)Alk$  ou  $-NR_3SO_2(C_1-C_4)Alk$  ;

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe  $(C_1-C_4)Alk$ ,  $(C_1-C_4)alcoxy$ ,  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_4)Alk$ ,  $-CN$ ,  $-CONR_3R_4$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2NR_3R_4$ , ou  $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$  ;

m et n représentent chacun 0, 1 ou 2 ;

$R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)Alk$  ;

$Y_1$  et  $Y_2$  représentent chacun NH ou O ;  
et leur sels ou solvates.

Dans la présente description le terme " $(C_1-C_4)Alk$ " désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en  $C_1-C_4$  saturé à chaîne droite ou ramifiée.

5 Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une  
10 séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

De plus, lorsque les composés de formule (I) possèdent un groupe carboxy libre les sels comprennent aussi les sels avec des bases minérales, de préférence les sels obtenus avec  
15 des bases de métaux alcalins tel que le sodium ou le potassium, ou avec des bases organiques.

Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), font partie de la présente invention.

Des composés préférés de la présente invention comprennent les composés de formule (I)  
20 où X représente CH.

D'autres composés préférés de la présente invention sont ceux où X représente l'azote et le groupe  $R_2$  est dans la position 5.

D'autres composés préférés sont ceux où le groupe  $(C_1-C_4)Alk$  est un groupe méthyle ou éthyle.

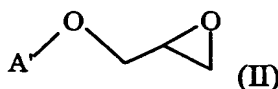
25 D'autres composés préférés sont ceux où  $R_2$  est choisi parmi  $-COOH$ ,  $-COO(C_1-C_4)Alk$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_3R_4$ ,  $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$ ,  $Cl$ .

D'autres composés préférés encore sont ceux où n et m sont chacun zéro.

Particulièrement avantageux est le composé 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy]-2-propanol,  
30 éventuellement salifié.

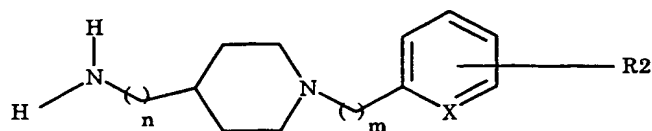
Un autre composé particulièrement avantageux est le 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-amino-pyrid-5-yloxy]-2-propanol, éventuellement salifié.

Les composés de formule (I) sont préparés en traitant un époxyde de formule (II) :





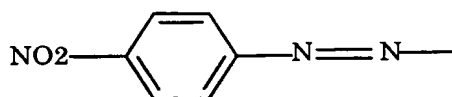
où A' représente le groupe (a) ou le groupe (b) dans lequel R<sub>1</sub> est éventuellement protégé par un groupe protecteur, avec une amine de formule (III) :



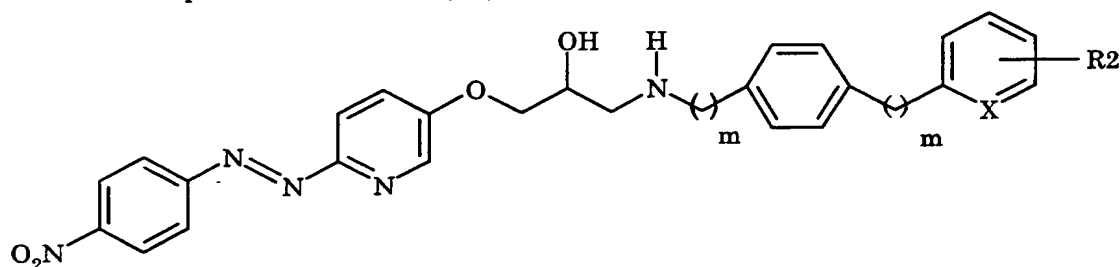
(III)

où m, n, R<sub>2</sub> et X sont tels que indiqués ci-dessus, en éliminant le groupe protecteur éventuellement présent et en transformant le produit de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels ou solvates.

Alternativement, lorsque A représente un groupe (b) et R<sub>1</sub> est un groupe NH<sub>2</sub>, les composés de formule (I) sont préparés de préférence par condensation d'une amine de formule (III) avec un produit de formule (II) où A' est le groupe (b) et R<sub>1</sub> est un groupe de formule :



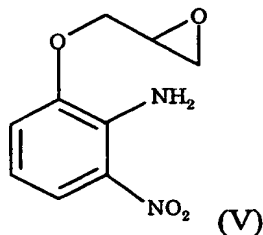
et en soumettant le produit de formule (IV) ainsi obtenu :



(IV)

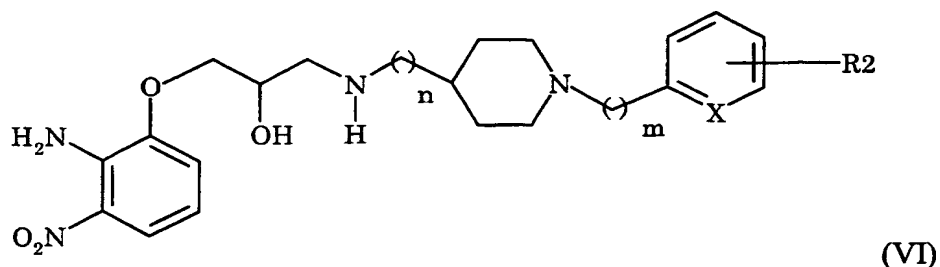
à une réaction d'hydrogenation pour transformer le groupe 4-nitrophényldiazenyle en groupe amino, et éventuellement on transforme le produit de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels ou solvates.

Lorsque A est un groupe de formule (a) et Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent un atome d'azote il est également possible de préparer les composés de formule (I) en traitant un composé de formule (V) :

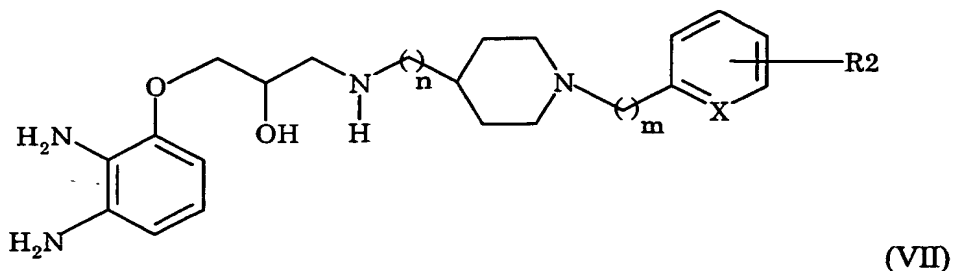


(V)

avec une amine de formule (III), en réduisant le groupe nitro du produit de formule (VI) ainsi obtenu :



et en traitant le produit de formule (VII) ainsi obtenu :



avec un agent de carbonylation, à savoir un agent capable d'insérer dans la molécule un groupe carbonyle, tel que par exemple le carbonyldiimidazole ou le phosgène, pour obtenir le produit final, qui peut éventuellement être transformé en un de ses sels ou solvates.

La réaction de réduction du groupe nitro en amino peut être conduite par exemple par hydrogénation catalytique, comme solvant de réaction on peut utiliser par exemple un solvant polaire protique comme l'eau, l'acide acétique, un alcool tel que l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, un ester tel que l'acétate d'éthyle, un éther linéaire ou cyclique tel que le tétrahydrofuranne ou le dioxane, ou encore un solvant aromatique tel que le benzène ou le toluène.

La réaction de cyclisation est de préférence conduite à l'aide du carbonyldiimidazole, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne ou un éther linéaire, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

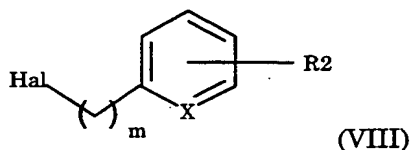
La réaction entre les époxydes et l'amine (III) est réalisée dans un solvant organique, tel qu'un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol; le diméthylsulfoxyde; un éther linéaire ou cyclique; un amide comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide, et en utilisant des quantités au moins équimoléculaires des réactifs, éventuellement un faible excès d'amine.

La température de la réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

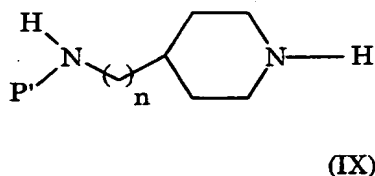
Les composés de formule (II) dans lesquels A' est un groupe (a) peuvent être préparés selon le procédé général décrit dans le schéma III de WO97/10825 ou selon le brevet DE 2700193.

Les composés de formule (II) où A' est un groupe (b) peuvent être préparés selon le procédé général décrit dans EP 0 611 003.

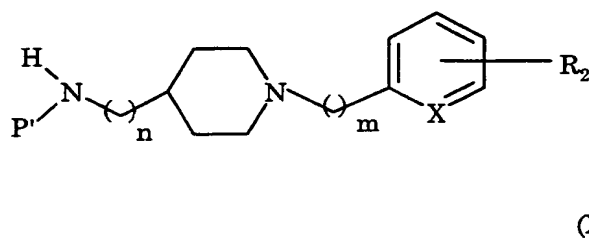
Les amines de formule (III) peuvent être préparées par réaction des synthons convenables de formule (VIII) :



Hal représente un halogène et R<sub>2</sub>, m et X sont tels que définis ci-dessus, avec une chaîne de formule (IX) :



où n est tel que défini ci-dessus et P' représente un groupe protecteur, dans un solvant organique, en présence d'une base, suivie par l'élimination du groupe P' des composés de formule (X) ainsi obtenus :



Comme solvant de réaction, on peut utiliser par exemple le diméthylformamide, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, un éther linéaire ou cyclique ou un solvant chloré tel que le dichlorométhane.

Comme base on peut utiliser par exemple un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium ou une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

La réaction de condensation ci-dessus est complète en quelques heures, normalement en 2 à 12 heures.

La température de réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

Comme groupes protecteurs P', on peut utiliser les groupes acyles, tel que formyle, acétyle, propionyle, phénylacétyle phénoxyacétyle et similaires ; un groupe alcoxycarbonyle tel que tert-butoxycarbonyle et similaires ; un groupe alcoxycarbonyle tel que méthoxypropionyle et similaires ; un groupe alcoxycarbonyle substitué tel que monochlorométhylcarbonyle, dichlorométhylcarbonyle, trichlorométhylcarbonyle, trichloroéthylcarbonyle, trichloropropylcarbonyle, trifluorométhylcarbonyle et similaires ; un groupe arylalkoxycarbonyle substitué tel que 4-nitrobenzyloxycarbonyle et similaires ; un groupe benzyle ; un groupe benzyle substitué ; un groupe diphénylméthyle éventuellement substitué ; un groupe trityle éventuellement substitué, tel que 4-méthoxyphényldiphénylméthyle ou di-(4-méthoxyphényl)phénylméthyle ; un groupe silylant tel que triméthylsilyle ou éthyldiméthylsilyle ou tert-butyldiméthylsilyle et similaires.

Lesdits groupes protecteurs peuvent être éliminés selon les méthodes conventionnelles par exemple par réduction ou hydrolyse. Une description plus détaillée de ces groupes aminoprotecteurs ainsi que les méthodes pour leur préparation et leur élimination sont données par exemple par T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1981 et par J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973.

L'élimination de ces groupes protecteurs est effectuée selon les méthodes habituelles décrites pour le groupe protecteur choisi ; dans le cas du tert-butoxycarbonyle par l'élimination, le clivage est normalement effectuée par hydrolyse acide.

Les composés de formule (I) ont montré une activité puissante vis-à-vis des récepteurs  $\beta_3$ -adrenergiques. En outre, ces composés sont très peu toxiques ; notamment leur toxicité aigue est compatible avec leur utilisation comme médicaments pour le traitement de maladies dans lesquelles les composés ayant une affinité pour le récepteur  $\beta_3$  trouvent leur application.

L'activité des composés de la présente invention vis-à-vis de l'activité  $\beta_3$  a été mise en évidence à l'aide d'essais in vitro sur le colon humain selon la méthode décrite dans EP-B-436435 et dans T. Croci et al, Br. J. Pharmacol., 1997, 122: 139P.

Plus particulièrement, on a constaté que les composés de formule (I) sont beaucoup plus actifs sur le colon isolé que sur l'oreillette et sur la trachée.

Ces propriétés surprenantes des composés de formule (I) permettent d'envisager leur utilisation comme médicaments à action  $\beta_3$ .

Les composés de formule (I), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent donc être indiqués par exemple dans le traitement des maladies gastro-intestinales telles que le syndrome du colon irritable, comme modulateurs de la motricité intestinale, comme

lipolytiques, agents anti-obésité, anti-diabétiques, psychotropes, anti-glaucomeux, cicatrisants, anti-dépressants, comme tocolytiques pour prévenir ou retarder les accouchements précoces, pour le traitement et/ou la prophylaxie de la dysménorrhée.

L'utilisation des composés de formule (I) ci-dessus, ainsi que celle de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments ci-dessus, constitue un aspect ultérieur de la présente invention.

Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères qui nécessitent un tel traitement une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 20 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 10 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 mg à 1500 mg par jour, notamment de 2,5 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter, le type de traitement, prophylactique ou curatif, et la gravité de l'affection. Les composés de formule (I) sont généralement administrés en unité de dosage de 0,1 à 500 mg, de préférence de 0,5 à 100 mg de principe actif, une à cinq fois par jour.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ci-dessus ou un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains, pour le traitement des affections susdites. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration locale et les formes d'administration rectale.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le

lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

5 On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

20 Pour une administration locale, on mélange le principe actif dans un excipient pour la préparation de crèmes ou onguents ou on le dissout dans un véhicule pour l'administration intraoculaire, par exemple sous forme de collyre.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

25 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

30 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des pathologies qui sont améliorées par une action  $\beta_3$ -agoniste, qui consiste à administrer un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

35 Les composés de formule (I), notamment les composés (I) marqués par un isotope, peuvent aussi être utilisés comme outils de laboratoire dans des essais biochimiques.

Les composés de formule (I) se lient au récepteur  $\beta_3$ -adrénergique. On peut donc utiliser ces composés dans un essai ordinaire de liaison ("binding"), dans lequel on emploie un tissu organique où ce récepteur est particulièrement abondant, et on mesure la quantité de composé (I) déplacé par un composé test, pour évaluer l'affinité dudit composé vis-à-vis des sites de liaison de ce récepteur particulier.

Un autre objet spécifique de la présente invention est donc un réactif utilisable dans les essais biochimiques, qui comprend au moins un composé de formule (I) convenablement marqué.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

#### EXEMPLE 1

**3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy]-2-propanol.**

##### **a) 4-*tert*-butoxycarbonylamino-pipéridine.**

On mélange à la température ambiante pendant 2 heures 25 g (0,13 mole) de 4-amino-1-benzylpipéridine, 36,2 ml (0,26 mole) de triéthylamine et 31,2 g (0,143 mole) de di-*tert*-butyl-dicarbonate dans 200 ml de diméthylformamide. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on cristallise le produit ainsi obtenu dans 200 ml d'éther isopropylique. On obtient 33 g de 1-benzyl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-pipéridine qu'on hydrogène dans un mélange de 200 ml d'éthanol et 100 ml de tétrahydrofurane en présence de 3 g de Pd/C à 10%. Après filtration du catalyseur, on isole le composé du titre. P.f. :157-160°C.

##### **b) 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine.**

On chauffe à 80°C pendant 18 heures un mélange du produit préparé ci-dessus, de la triéthylamine et de l'ester éthylique de l'acide 6-chloronicotinique. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, on extrait l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé du titre. P.f. 140-142°C.

##### **c) 4-amino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine (dichlorhydrate hydraté).**

On dissout le produit de l'étape b) dans de l'acétate d'éthyle et on ajoute une solution 3N d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle et on laisse agiter à la température ambiante pendant 10 heures. On filtre et on lave à l'acétone. On obtient le produit du titre. P.f. :148-150°C.

##### **d) 2-amino-3-nitro-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène.**

On mélange 21,7g (0,095 mole) de glycidyl-tosylate, 10 g (0,0475 mole) de 2-amino-3-nitrophénol, 6,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> broyé dans l'acétone et on chauffe au reflux pendant 18 heures. On filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le brut de

réaction par flash chromatographie en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle =9/1. On obtient le composé du titre. P.f. :76°-78°C.

**e) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(2-amino-3-nitrophenoxy)-2-propanol.**

On mélange 1 g (0,00475 mole) du composé obtenu dans l'étape précédente avec 1,53 g (0,00475 mole) de 4-amino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine (étape c, base) dans 50 ml d'éthanol. On chauffe à reflux pendant une nuit et on évapore sous pression réduite. Le brut de réaction est purifié par flash chromatographie en éluant par un mélange acétate d'éthyle/éthanol=9/1. On obtient le composé du titre.

P.f. :140-142°C.

**f) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(2,3 diaminophenoxy)-2-propanol**

1,71 g (0,0037 mole) du composé de l'étape précédente sont hydrogénés à température ambiante dans 120 ml d'éthanol en présence de 0,8 g de Pd/C à 5%. Après avoir filtré et évaporé le solvant on purifie le brut de réaction par flash chromatographie en éluant par un mélange acétate d'éthyle/éthanol =7/3. On obtient le composé du titre.

**g) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy]-2-propanol.**

Le produit obtenu dans l'étape précédente est placé sous agitation à température ambiante pendant une nuit avec 0,44 g de N,N-carbonyldiimidazole (0,027 mole) dans 50 ml de THF. On évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau. Après déshydratation et évaporation du solvant, on purifie par chromatographie une première fois en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol = 8/2 et une deuxième fois en éluant par un mélange méthanol/acetate d'éthyle = 8/2. On obtient le produit du titre P.f. :191°-193°C.

## EXEMPLE 2

**3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-amino-pyrid-5-yloxy]-2-propanol.**

**a) 2-[2-(4-nitrophényl)-diazényl]-5-(2,3-époxypropoxy)-pyridine**

A une solution contenant 1,82 g de 5-hydroxy-2-(2-(4-nitrophényl)diazényl)pyridine (0,01043 mole), préparée selon le procédé décrit en J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 6049, 0,692 ml de 2,3-époxypropanol (0,01043 mole) et 2,74 g de Ph<sub>3</sub>P (0,01043 mole) dans 18 ml de DMF on ajoute à 0°C, sous atmosphère d'azote, 1,64 ml de diéthylazodicarboxylate (0,01043 mole). On laisse réagir pendant une heure à 0°C et puis pour 40 heures à la température ambiante sous agitation. On ajoute de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par chromatographie en éluant



par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 100/2$ . On obtient le produit du titre. P.f: 150-152°C (déc).

**b) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-(2-(4-nitrophényl)-diazényl)-pyrid-5-yloxy]-2-propanol**

On chauffe au reflux pendant 7 heures, une solution de 1,15 g (0,00383 mole) du produit obtenu dans l'étape a) et 1,05 g (0,00421 mole) de 1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridylamine dans 20 ml d'éthanol. On filtre, on sèche et on cristallise dans une solution d'éthanol et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On obtient le produit du titre. P.f: 172°C.

**c) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-amino-pyrid-5-yloxy]-2-propanol**

On dissout 1,37 g (0,002509 mole) du produit de l'étape c) avec 0,16 g de Pd/C dans 30 ml d'éthanol et 2 ml de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  ( $d = 1.049$ , 0,0347 mole). On hydrogène pendant 9 heures sous agitation à une température comprise entre 15 et 20 °C. Le brut de réaction est filtré sur célite et lavé à l'éthanol. On évapore le solvant et on ajoute 30 ml d'une solution saturée en  $\text{NaHCO}_3$ , 5 ml de NaOH 1N et on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 95/5/0,5$  et ensuite 90/10/1.

On obtient le produit du titre. P.f. : 120-122°C.

### EXEMPLE 3

**3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy)-(2S)-2-propanol.**

**a) 2-amino-3-nitro-1-((2S)-2,3-époxypropoxy)-benzène.**

On mélange 5 g (0,032 mole) de 2-amino-3-nitrophénol, 8 g (0,032 mole) de (S)(+)glycidyl-3-nitrobenzènesulfonate, 8,9 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans 80 ml d'acétone et on chauffe au reflux pendant 18 heures. On filtre, on évapore le solvant sous pression réduite, on purifie le brut par flash chromatographie en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 7/3. Le produit solide obtenu est trituré dans l'éther éthylique et on obtient 5,67 g du produit du titre. P.f. : 107-109°.  $\alpha_D = +28,1$  ( $c = 0,5\%$ , MeOH).

**b) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinidylamino]-1-(2-amino-3-nitrophénoxy)-(2S)-2-propanol.**

En suivant la méthode de l'exemple 1 e), mais en partant du composé préparé ci-dessus, on obtient le produit du titre.  $\alpha_D = +18,3$  ( $c = 1\%$ , MeOH).

**c) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinidylamino]-1-(2,3-diamino-phénoxy)-(2S)-2-propanol.**

En suivant la méthode de l'exemple 1 f), mais en partant du composé préparé ci-dessus, on obtient le produit du titre.

**d) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy)-(2S)-2-propanol.**

On met 0,3 g (0,061 mole) du produit obtenu dans l'étape c) sous agitation à température ambiante pendant 4 heures dans 4 ml de toluène et 4 ml d'eau avec 0,059 (0,488 mole) chloroformiate de trichlorométhyle. On filtre, on dissout le produit dans l'éthanol et l'ammoniaque, on évapore le solvant, on purifie par flash chromatographie en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque=90/10/1 et on obtient le produit du titre. Solide amorphe.

**Spectre RMN à 200 MHz (<sup>1</sup>H) et 50 MHz (<sup>13</sup>C):**

<sup>1</sup>H NMR(aromatiques) - ν<sub>TMS</sub>(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 6.3-6.6 (3H, m), 6.6-6.9 (1H, m); 7,91 (1H, dd, J<sub>1</sub> 9 Hz, J<sub>2</sub> 2 Hz), 8.72 (1H, d, J 2 Hz).

<sup>13</sup>C NMR - ν<sub>TMS</sub>(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 14.3, 31.6, 31.7, 43.5, 48.6, 55.1, 60.3, 69.0, 71.3, 103.2, 105.0, 114.3, 118.9, 121.7, 129.9, 138.3, 143.2, 150.9, 156.7, 160.2, 165.9.

**EXEMPLE 4**

**3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(1,2-dihydro-2-oxobenzimidazol-4-yloxy)-(2S)-2-propanol.**

**a) 4-tert-butoxycarbonylamino-pipéridine.**

On mélange à la température ambiante pendant 2 heures 25 g (0,13 mole) de 4-amino-1-benzylpipéridine, 36,2 ml (0,26 mole) de triéthylamine et 31,2 g (0,143 mole) de dicarbonate de di-tert-butyle dans 200 ml de diméthylformamide. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on cristallise le produit ainsi obtenu dans 200 ml d'éther isopropylique. On obtient 33 g de 1-benzyl-4-tert-butoxycarbonylamino-pipéridine qu'on hydrogène dans un mélange de 200 ml d'éthanol et 100 ml de tétrahydrofurane en présence de 3 g de Pd/C à 10%. Après filtration du catalyseur, on isole le composé du titre.

P.f. :157-160°C.

**b) 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(4-éthoxycarbonylphenyl)-pipéridine**

On chauffe à 80°C pendant 55 heures 21,6 g (0,10 mole) du produit obtenu ci-dessus avec 9,06 g (0,01 mole) de (4-éthoxycarbonyl-1-fluoro)benzène et 14,9 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 200 ml de diméthylformamide. On filtre le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, on verse la solution dans l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 8:2. On obtient le produit du titre qui est cristallisé dans l'acétate d'éthyle. P.f.=138°-140°

**c) 4-amino-1-(4-éthoxycarbonylphényl)-pipéridine (chlorhydrate)**

On dissout 9,74 g (0,023 mole) du produit obtenu dans c) dans 60 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 80 ml d'une solution de HCl 3N dans l'acétate d'éthyle. On chauffe à reflux pendant 5 heures, on évapore le solvant, on ajoute de l'acétone et on filtre. On obtient le produit du titre qui cristallise dans l'éthanol. P.f. :240-242°.

5 **d) 3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(2-amino-3-nitrophenoxy)-(2S)-propanol.**

En suivant la méthode de l'exemple 1 e), mais en utilisant 1 g (0,0040 mole) du composé obtenu précédemment (base) et 0,85 g (0,0040 mole) de l'époxyde de l'exemple 3 a), on obtient, après purification par flash chromatographie avec un mélange chlorure de méthylène/méthanol=95/5, 1,24 g du produit du titre.

P.f. :112-114°.

**e) 3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(2,3-diamino-phenoxy)-(2S)-propanol.**

En suivant la méthode de l'exemple 1 f), mais en partant de 1,2 g (0,0026 mole) du composé obtenu précédemment, on obtient 1,2 g du produit du titre.

**f) 3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(1,2-dihydro-2-oxobenzimidazol-4-oxy)-(2S)-propanol**

Le produit obtenu dans l'étape précédente est placé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures avec 0,57 g (0,0029 mole) de chloroformiate de trichlorométhyle dans 20 ml de toluène et 20 ml de tétrahydrofurane (THF). On évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle, de l'ammoniaque et on lave à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on évapore le solvant et on purifie par flash chromatographie en éluant par un mélange de méthanol/acétate d'éthyle=8/2. On obtient 0,72 g du produit du titre.

P.f. :188-190°.  $\alpha_{365}^{25} = +41,5$  (c=1%, MeOH).

**EXEMPLE 5**

**3-[1-(4-nbutylaminocarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(1,2-dihydro-2-oxobenzimidazol-4-oxy)-(2S)-propanol.**

**a) 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(4-hydroxycarbonylphenyl)-pipéridine**

30 On dissout 2,19 g (0,0063 mole) du produit de l'exemple 4 b) dans 30 ml de THF et 20 ml d'eau, et on ajoute 12,6 ml (0,0126 mole) de NaOH 1N. Après 24 heures à température ambiante, on ajoute de l'acide acétique jusqu'à pH 7, on évapore le solvant, on triture le solide ainsi obtenu dans l'eau, on filtre et on cristallise dans l'éthanol. On obtient 1,32 g du composé du titre. P.f. >300°.

35 **b) 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(4-nbutylaminocarbonylphenyl)-pipéridine**

On mélange 2,5 g (0,0078 mole) du produit de l'étape précédente, 3,45 g (0,0078 mole) de (benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate, 0,57 g (0,0078 mole) de *n*-butylamine et 1,7 ml (0,012 mole) de triéthylamine dans 80 ml de chlorure de méthylène et on chauffe à 40° pendant 8 heures. On évapore le solvant et on ajoute de l'acétate d'éthyle et une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On obtient un solide en suspension qu'on filtre et lave à l'eau puis à l'acétate d'éthyle. On cristallise de 50 ml d'isopropanol et on obtient 2,14 g du produit du titre. P.f. :208-210°.

**c) 4-amino-1-(4-*n*butylaminocarbonylphényl)-pipéridine (chlorhydrate dihydraté)**

En suivant la méthode de l'exemple 4 c), mais en utilisant le composé de l'étape précédente comme produit de départ, on obtient, après cristallisation de l'éthanol, 1,66 g du produit du titre. P.f. :231-235°.

**d) 3-[1-(4-*n*butylaminocarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(2-amino-3-nitrophenoxy)-(2S)-propanol.**

En utilisant 0,49 g (0,0018 mole) du produit de l'exemple précédent (base), 0,4 g (0,0019 mole) de l'époxyde de l'exemple 3 a) dans 20 ml d'éthanol et en suivant la méthode de l'exemple 1e), on obtient, après purification par flash chromatographie avec un mélange méthanol/ammoniaque=100/1, 0,57g du composé du titre. P.f.=68-70°.

**e) 3-[1-(4-*n*butylaminocarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(2,3-diaminophenoxy)-(2S)-propanol.**

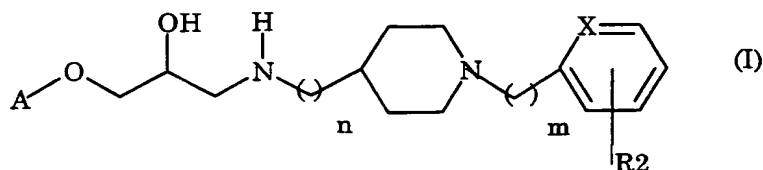
En opérant comme dans l'exemple 1 f), mais en utilisant le composé obtenu précédemment comme produit de départ, on obtient 0,52 g du produit du titre.

**f) 3-[1-(4-*n*butylaminocarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(1,2-dihydro-2-oxobenzimidazol-4-oxy)-(2S)-propanol.**

Le produit obtenu dans l'étape précédente est placé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures avec 0,23 g(0,0012 mole) de chloroformiate de trichlorométhyle dans 20 ml de THF et 4 ml de chlorure de méthylène. On évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle, de l'ammoniaque , et on lave à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on évapore le solvant et on purifie par flash chromatographir en éluant par un mélange méthanol/acétate d'éthyle=3/7. On obtient 0,052g du composé du titre. P.f. :82-84°.

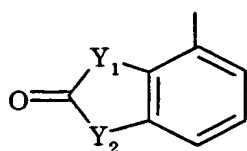
## REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :

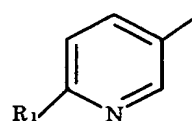


où X est N ou CH ;

A représente un groupe de formule (a) ou (b)



(a)



(b)

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, ou un groupe -NH<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk ou -NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk ;

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, -CN, -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk ;

m et n représentent chacun 0, 1 ou 2 ;

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk ;

Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent chacun NH ou O ;

et leurs sels ou solvates.

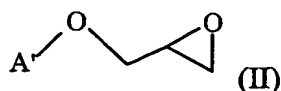
2. Composés selon la revendication 1, où X représente CH.

3. Composés selon la revendication 1, où X représente un atome d'azote et le groupe R<sub>2</sub> est dans la position 5.

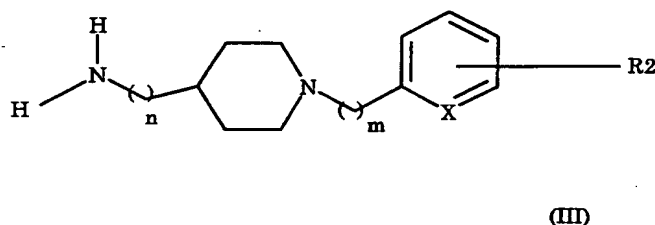
4. Composés selon la revendication 1 où le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk est un groupe méthyle ou éthyle.

5. Composés selon la revendication 1 où R<sub>2</sub> est choisi parmi -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> et -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk.

6. Le 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy)-2-propanol et ses sels ou solvates.
7. Le 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-aminopyrid-5-yloxy]-2-propanol et ses sels ou solvates.
8. Procédé pour la préparation des composés de la revendication 1 caractérisé en ce qu'on fait réagir un époxyde de formule (II) :

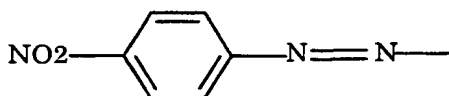


dans laquelle A' représente le groupe (a) ou le groupe (b) dans lequel R<sub>1</sub> est éventuellement protégé, où (a), (b) et R<sub>1</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, avec une amine de formule (III)

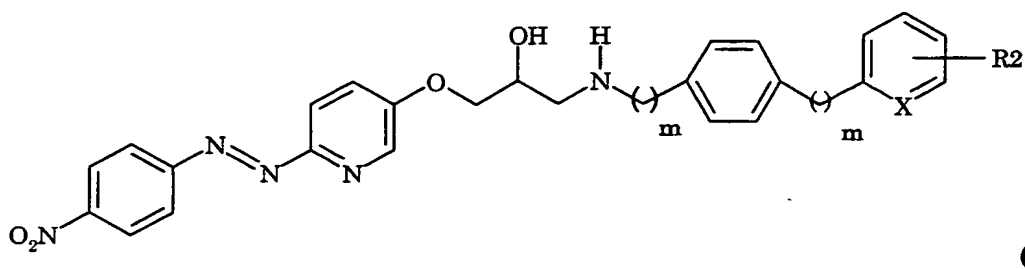


où m, n, R<sub>2</sub> et X sont tels que indiqués ci-dessus, on élimine le groupe protecteur éventuellement présent et éventuellement on transforme le produit de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels ou solvates.

9. Procédé pour la préparation d'un composé de la revendication 1 où A représente un groupe (b) et R<sub>1</sub> est un groupe NH<sub>2</sub> caractérisé en ce qu'on fait réagir un produit de formule (II) tel que défini dans la revendication 8 où A' est le groupe (b) et R<sub>1</sub> est un groupe de formule :

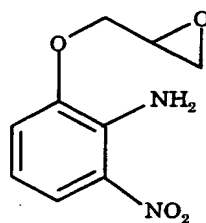


avec une amine de formule III et on soumet le produit de formule IV ainsi obtenu :

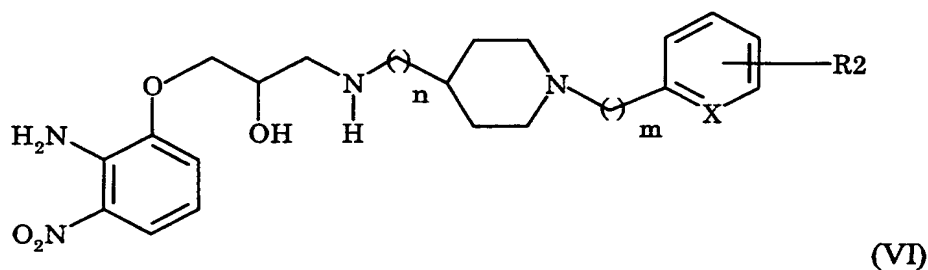


à une réaction d'hydrogénation pour transformer le groupe 4-nitrophényldiazenyle en groupe amino et éventuellement on transforme le produit de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels ou solvates.

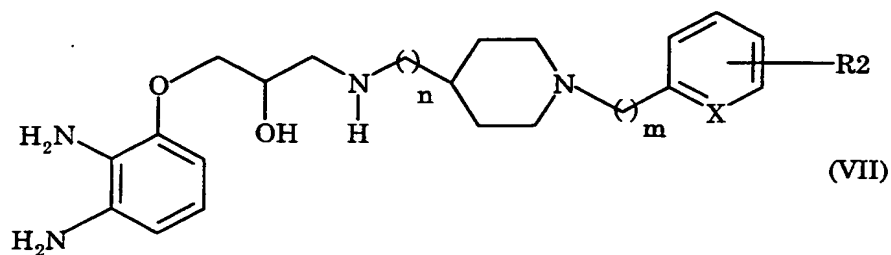
10. Procédé pour la préparation des composés de la revendication 1 où A représente le groupe (a) et  $Y_1$  et  $Y_2$  représentent un atome d'azote caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (V) :



avec un composé de formule (III) tels que défini dans la revendication 8, on réduit le groupe nitro du produit de formule (VI) ainsi obtenu :



on traite le produit de formule (VII) ainsi obtenu :



avec un agent de carbonylation, on isole le produit de formule (I) ainsi obtenu et éventuellement on le transforme en un de ses sels ou solvates.

- 5 11. Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que l'agent de carbonylation est choisi parmi le carbonyldiimidazole et le phosgène.
12. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de la revendication 1 en tant que principe actif.
- 10 13. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments indiqués dans la syndrome du colon irritable, ou à action modulatrice de la motilité intestinale, lipolytique, anti-obésité, anti-diabétique, psychotrope, anti-glaucomateuse, cicatrisante, anti-dépressive, comme tocolytiques pour prévenir ou retarder les accouchement précoces, pour le traitement et/ou la prophylaxie de la  
15 dysménorrhée.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 mars 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/17989 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 401/04, 401/14,  
A61K 31/4545, 31/4523, A61P 1/00

OLIVA, Ambrogio [IT/IT]; Via Visconti 27, I-21047 Sar-  
rono (IT).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/02482

(74) Mandataire: VARADY, Peter; Sanofi-Synthelabo, 174,  
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international:  
8 septembre 2000 (08.09.2000)

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/11204 8 septembre 1999 (08.09.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): CECCHI,  
Roberto [IT/IT]; Piazza P. Gobetti, 1 D, I-26900 Lodi (IT).

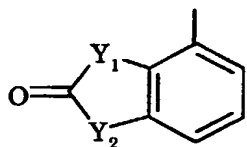
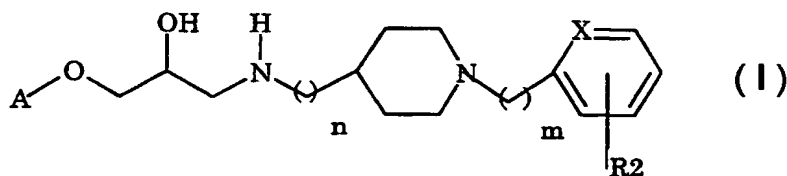
Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

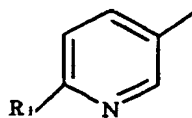
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: HETEROARYLOXYPROPANOLAMINES AS BETA3-ADRENERGIC RECEPTOR AGONISTS

(54) Titre: HETEROARYLOXYPROPANOLAMINES COMME AGONISTES DU RECEPTEUR BETA3-ADRENERGIQUE



(a)



(b)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I) wherein: X is N or CH; A represents a group of formula (a) or (b); R<sub>1</sub> represents hydrogen, or a -NH<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, -NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alk group; R<sub>2</sub> represents hydrogen, a halogen, a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxyl, -COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, -CN, -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk group; m and n represent each 0, 1 or 2; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> represent each hydrogen or a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk group; Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub> represent each NH or O; and their salts or solvates. The invention also concerns a method for preparing said compounds and pharmaceutical compositions containing them.

(57) Abrégé: Composés de formule (I): où X est N ou CH; A représente un groupe de formule (a) ou (b) R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, ou un groupe NH<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, NR<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk; R<sub>2</sub> représente l'hydrogène un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoyle, COOH, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk, -CN, -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk; m et n représentent chacun 0, 1 ou 2; R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun l'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alk; Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent chacun NH ou O; et leurs sels ou solvates, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

WO 01/17989 A3



(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale:

14 juin 2001

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 00/02482

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D401/14 A61K31/4545 A61K31/4523 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 35 24 955 A (SANDOZ AG) 30 January 1986 (1986-01-30) examples 42A, 45A & BE 902 897 A 15 January 1986 (1986-01-15) cited in the application	1, 12, 13
A	M HORI ET AL: "A soluble polymer approach to the fishing out principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 63, no. 3, 6 February 1998 (1998-02-06), pages 889-894-894, XP002110346 ISSN: 0022-3263 cited in the application examples 19, 26	1, 12, 13
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2001

Date of mailing of the international search report

22/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02482

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 095 454 A (GEROT PHARMAZEUTIKA) 30 November 1983 (1983-11-30) page 18 page 3, line 7 - line 8 ---	1,12
A	US 5 627 196 A (HIBSCHMAN DAVID J ET AL) 6 May 1997 (1997-05-06) claims 1,5 -----	1,12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/FR 00/02482

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3524955 A	30-01-1986	BE 902897 A CH 665208 A FR 2567885 A GB 2163150 A, B IT 1200092 B JP 61037765 A	15-01-1986 29-04-1988 24-01-1986 19-02-1986 05-01-1989 22-02-1986
EP 0095454 A	30-11-1983	AT 378191 A AT 375654 B AT 375360 B AT 129883 A AU 566107 B AU 1440983 A CA 1233181 A CS 235344 B DD 209831 A DK 210483 A JP 58206581 A NO 831680 A PL 241918 A PL 250855 A PL 250856 A AT 188882 A CS 235321 B DD 209831 C AT 467182 A	25-06-1985 27-08-1984 25-07-1984 15-11-1984 08-10-1987 17-11-1983 23-02-1988 15-05-1985 23-05-1984 14-11-1983 01-12-1983 14-11-1983 24-04-1985 16-07-1985 16-07-1985 15-01-1984 15-05-1985 18-12-1985 15-12-1983
US 5627196 A	06-05-1997	AU 718875 B AU 4651696 A BR 9607077 A CA 2210220 A CZ 9702207 A EP 0722941 A FI 973024 A HU 9901099 A JP 10512861 T NO 973281 A NZ 301161 A PL 321851 A TR 9700644 T WO 9622290 A US 5741789 A US 5576321 A US 5614523 A US 5789402 A	20-04-2000 07-08-1996 18-11-1997 25-07-1996 18-02-1998 24-07-1996 16-07-1997 28-07-1999 08-12-1998 08-09-1997 28-10-1999 22-12-1997 21-01-1998 25-07-1996 21-04-1998 19-11-1996 25-03-1997 04-08-1998

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation internationale No

PCT/FR 00/02482

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/04 C07D401/14 A61K31/4545 A61K31/4523 A61P1/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 35 24 955 A (SANDOZ AG) 30 janvier 1986 (1986-01-30) exemples 42A, 45A & BE 902 897 A 15 janvier 1986 (1986-01-15) cité dans la demande	1, 12, 13
A	M HORI ET AL: "A soluble polymer approach to the fishing out principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 63, no. 3, 6 février 1998 (1998-02-06), pages 889-894-894, XP002110346 ISSN: 0022-3263 cité dans la demande exemples 19, 26	1, 12, 13



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 mars 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/03/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 00/02482

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 095 454 A (GEROT PHARMAZEUTIKA) 30 novembre 1983 (1983-11-30) page 18 page 3, ligne 7 - ligne 8 -----	1, 12
A	US 5 627 196 A (HIBSCHMAN DAVID J ET AL) 6 mai 1997 (1997-05-06) revendications 1,5 -----	1, 12



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Des. Internationale No

PCT/FR 00/02482

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 3524955 A	30-01-1986	BE 902897 A	15-01-1986
		CH 665208 A	29-04-1988
		FR 2567885 A	24-01-1986
		GB 2163150 A, B	19-02-1986
		IT 1200092 B	05-01-1989
		JP 61037765 A	22-02-1986
EP 0095454 A	30-11-1983	AT 378191 A	25-06-1985
		AT 375654 B	27-08-1984
		AT 375360 B	25-07-1984
		AT 129883 A	15-11-1984
		AU 566107 B	08-10-1987
		AU 1440983 A	17-11-1983
		CA 1233181 A	23-02-1988
		CS 235344 B	15-05-1985
		DD 209831 A	23-05-1984
		DK 210483 A	14-11-1983
		JP 58206581 A	01-12-1983
		NO 831680 A	14-11-1983
		PL 241918 A	24-04-1985
		PL 250855 A	16-07-1985
		PL 250856 A	16-07-1985
		AT 188882 A	15-01-1984
		CS 235321 B	15-05-1985
		DD 209831 C	18-12-1985
		AT 467182 A	15-12-1983
US 5627196 A	06-05-1997	AU 718875 B	20-04-2000
		AU 4651696 A	07-08-1996
		BR 9607077 A	18-11-1997
		CA 2210220 A	25-07-1996
		CZ 9702207 A	18-02-1998
		EP 0722941 A	24-07-1996
		FI 973024 A	16-07-1997
		HU 9901099 A	28-07-1999
		JP 10512861 T	08-12-1998
		NO 973281 A	08-09-1997
		NZ 301161 A	28-10-1999
		PL 321851 A	22-12-1997
		TR 9700644 T	21-01-1998
		WO 9622290 A	25-07-1996
		US 5741789 A	21-04-1998
		US 5576321 A	19-11-1996
		US 5614523 A	25-03-1997
		US 5789402 A	04-08-1998

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**